

Оценка валидации аналитических методик активной фармацевтической субстанции, лекарственного препарата и вспомогательных веществ: типичные ошибки, опыт экспертов

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Валидация методик, применяемых для оценки качества промежуточных и конечных продуктов фармацевтического производства, является важным требованием при оценке воспроизводимости и пригодности аналитических процедур, включенных в нормативные документы и регистрационные досье на лекарственные средства. Валидационные исследования предназначены для получения достаточных доказательств, подтверждающих, что аналитическая процедура соответствует поставленной цели [1]. При проведении валидации должна быть продумана и документально оформлена концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации [2]. Правила валидации аналитических методик, перечень характеристик для различных типов аналитических методов подробно описаны в руководящих документах с указанием, что все аналитические методики, используемые для контроля качества лекарственных средств, необходимо валидировать [3, 4]. При этом подразумевается, что оценка валидационных характеристик методики проводится квалифицированным персоналом на оборудовании, которое соответствует спецификации, откалибровано и (или) поверено, надлежащим образом функционирует.

Цель данного сообщения – проанализировать основные недочеты, выявленные при оценке материалов по валидации аналитических методик, включенных в регистрационные досье, подаваемые на регистрацию по правилам Евразийского экономического союза.

Представленные материалы по валидации должны соответствовать установленным требованиям: приводится название методики, ее полноценное описание с формулами расчета при их использовании, статус методики (методика, разработанная в лаборатории и т. д.). Должны быть указаны цель исследования (полная валидация методики, верификация), предполагаемые рабочие характеристики (краткое пояснение каждой из характеристик отдельно, специфические требования). Если оценка рабочих характеристик предполагает проведение эксперимента, должны быть представлены все полученные результаты с указанием квалификации реактивов и стандартных образцов (при использовании), их сроков годности, условий проведения испытания, аргументированные выводы по результатам эксперимента. К результатам эксперимента должны быть приложены иллюстративные материалы: рисунки спектров, копии хроматограмм с указанием хроматографических условий (хроматографические колонки для жидкостной или газовой хроматографии, хроматографические пластинки для тонкослойной хроматографии), т. е. весь иллюстративный материал, подтверждающий полученные фактические данные эксперимента. В заключение подводится итог проведенной работе с обобщением полученных результатов, на основании которых делается вывод о соответствии или несоответствии валидируемой методики заявленным целям. Кроме того, если проводится ревалидация, необходимо указывать историю изменений, сроки предыдущей и последующей процедуры.

При анализе представленных в регистрационном досье валидационных материалов типичные недочеты встречаются, как правило, при описании аналитической процедуры, в ряде случаев методика, приведенная в валидации, не соответствует методике, включенной в проект нормативного документа (НД). Например, при валидации методики «Родственные примеси» методом ВЭЖХ, в перечне оборудования указано или торговое наименование хроматографической колонки, отличной от указанной в методике проекта НД, или другой сорбент хроматографической колонки, при этом не представляются ни

доказательства эквивалентности, ни пояснения по изменению сорбента. В перечне оборудования не приводится указание о поверке или квалификации со сроком действия, не указана квалификация реактивов, сроки их годности. Приводится методика испытания с недочетами, аналогичными недочетам в проекте НД Встречается описание методики с уже указанными предварительно сроками годности используемых растворов, которые должны рассматриваться в процессе валидации и соответственно приводиться в итоговом заключении с представлением фактических данных, подтверждающих заявленные сроки годности. Отдельной строкой необходимо прописывать условия внешней среды при проведении валидационных процедур, а не указывать только общие требования: должна быть такая-то температура и такая-то влажность.

Особого внимания заслуживает валидация методик, используемых при постановке тестов «Стерильность» и «Микробиологическая чистота». Если исследуемое соединение или действующее вещество, или вспомогательные вещества обладают или не обладают антимикробным действием, представляются фактические результаты, подтверждающие соответствующее утверждение. Это особенно важно, когда в методике проекта НД указаны конкретные способы снятия антимикробного действия. При представлении плана валидации в очень редких случаях указывают статус методики или приводят пояснения по проведению ревалидации с конкретным обоснованием выбора валидационных характеристик.

Оценка рабочих характеристик методик также выявляет целый ряд проблем, которые в основном обусловлены отсутствием иллюстративного материала. Так, не прилагаются репрезентативные рисунки хроматограмм для хроматографических аналитических процедур или рисунки спектров для испытаний методом спектрофотометрии. Такой материал необходим, в частности, для подтверждения специфичности методики, например, хроматограмма раствора плацебо при испытании лекарственных препаратов на родственные примеси. Для теста «Растворение» с определением высвобождающегося действующего вещества спектрофотометрическим методом должны быть приведены доказательства, что сопутствующие соединения не мешают определению основного соединения. Подтверждение, что соединения, входящие в состав препарата, не оказывают влияния на конечный результат, особенно важно для препаратов в лекарственной форме «капсула» Если в методике предусмотрен процесс фильтрации, необходимо обосновать отсутствие влияния фильтра. В предоставляемых на рассмотрение экспертов материалах приводятся данные, не соответствующие аналитической области методики, что необходимо для подтверждения того, что методика может быть использована во всем заявленном диапазоне.

Таким образом, корректное и аргументированное предоставление материалов по валидации методик необходимо для адекватной оценки методики, которая в дальнейшем будет использоваться при рутинном контроле качества лекарственного средства. Схематичные валидационные материалы не позволяют экспертам в полной мере оценить достоверность данных, получаемых в результате испытаний по методикам, включенным в регистрационное досье.

Список источников

1. ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures: text and methodology. Geneva; 2005.
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.
4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».